

**This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

**Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.**

**Defects in the images may include (but are not limited to):**

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORED PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

EP 99 / 6015



REC'D 09 DEC 1999	
WIPO	PCT

**Bescheinigung**

Die Schering Aktiengesellschaft in Berlin/Deutschland hat eine Patentanmeldung  
 unter der Bezeichnung

"Verwendung von Polymermischungen, die Cyanacrylat oder  
 Methylenmalonester enthalten, zur Beschichtung medizinischer  
 Geräte und Implantate"

am 10. September 1998 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprüng-  
 lichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig das Symbol  
 A 61 L 27/00 der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 23. September 1999  
 Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Hiebinger

Aktenzeichen: 198 43 254.2

**PRIORITY  
 DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
 COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



## **Verwendung von Polymermischungen, die Cyanacrylat oder Methylenmalonester enthalten, zur Beschichtung medizinischer Geräte und Implantate**

- 5 Die Erfindung liegt auf dem Gebiet der Beschichtung medizinischer Geräte und Implantate, welche zur Behandlung proliferativer Erkrankungen wie z.B. Tumoren oder Erkrankungen aus dem atherosklerotischen Formenkreis eingesetzt werden.

- 
- 10 Herz/Kreislaufkrankungen sind weitverbreitete Krankheiten in den Industrienationen. Sie stellen eine der häufigsten Todesursachen dar. In den allermeisten Fällen werden Herz/Kreislaufkrankungen durch die Atherosklerose hervorgerufen. Diese ist eine entzündliche, fibroproliferative Erkrankung, die für 50% aller Todesfälle in den USA, Europa und Japan verantwortlich ist (Ross 1993, Nature 362: 801-809). Mit ihrer peripheren Ausprägung bedroht sie den Erhalt der Extremitäten, mit ihrer koronaren
- 15 Manifestation besteht das Risiko des tödlichen Herzinfarkts und mit supraaortalem Befall droht der Schlaganfall.

- Eine Behandlung der Atherosklerose erfolgt derzeit auf unterschiedlichen Wegen. So hat sich neben den konservativen Maßnahmen (z. B. die Senkung des
- 20 Cholesterinspiegels im Blut) und der Bypass-Operation, auch die mechanische Dilatation (Angioplastie) sowie die intravasale Entfernung atheromatösen Gewebes (Atherektomie) verengter Segmente in peripheren Arterien und den Koronarien als Alternative im klinischen Alltag etabliert.

- 25 Wie nachfolgend ausgeführt, sind die genannten Methoden jedoch mit einer Vielzahl von Nachteilen behaftet.

- So wird der Wert mechanisch rekanalisierender Verfahren akut durch Gefäßverschlüsse in Folge von Gefäßeinrissen und -dissektionen sowie akuten
- 30 Thrombosen beeinträchtigt (Sigwart et al. 1987, N. Engl. J. Med. 316: 701-706). Der langfristige Erfolg wird durch das Wiederauftreten von Einengungen (Restenosen) gefährdet. So ergab die CAVEAT-Studie an 1012 Patienten, daß die Restenoserate



sechs Monate nach Intervention bei der koronaren Atherektomie 50% und bei der koronaren Angioplastie sogar 57% betrug (Topol et al. 1993, N. Engl. J. Med. 329: 221-227). Weiterhin traten in dieser Studie in 7% der Atherektomie- und in 3% der Angioplastie-Patienten abrupte Gefäßverschlüsse auf. Nicolini und Pepine (1992, Endovascular Surgery 72: 919-940) berichten von einer Restenoserate zwischen 35 und 40% und einer akuten Verschlußrate von 4% nach angioplastischen Eingriffen.

Um diesen Komplikationen zu begegnen, wurden verschiedene Techniken entwickelt.

Hierzu gehört die Implantation metallischer Endoprothesen (Stents), (Sigwart et al. 1987, N. Engl. J. Med. 316: 701-706; Strecker et al., 1990, Radiology 175: 97-102). Die Stentimplantation in großkalibrigen Arterien, z.B. bei Okklusionen in der Beckenachse hat bereits den Rang einer primär anzuwendenden Therapiemodalität erhalten. Der Einsatz von Stents in den Femoralarterien hat dagegen mit einer primären Offenheitsrate von 49% und einer Reokklusionshäufigkeit von 43% enttäuschende Ergebnisse gezeigt (Sapoval et al., 1992, Radiology 184: 833-839). Ebenfalls unbefriedigende Resultate hauptsächlich bedingt durch Restenose, wurden mit bisher verfügbaren Stents in den Koronararterien erzielt (Kavas et al. 1992, J. Am. Coll. Cardiol 20: 467-474).

Alle bisherigen pharmakologischen und mechanischen Interventionen haben bis heute die Restenose nicht verhindern können (Muller et al. 1992, J. Am. Coll. Cardiol. 19: 418-432 ).

Als Ursache für die nach mechanischen Eingriffen häufig auftretenden Restenosen wird angenommen, daß die Eingriffe eine Proliferation und Migration glatter Muskelzellen in der Gefäßwand induzieren. Diese führen zu einer neointimalen Hyperplasie und den beobachteten Restenosen in den behandelten Gefäßabschnitten (Cascells 1992, Circulation 86: 723-729, Hanke et al. 1990, Circ. Res. 67: 651-659, Ross 1993, Nature 362: 801-809).

Ein alternatives Verfahren zur Behandlung von atherosklerotischen Erkrankungen wird von Sonobe et al. beschrieben (Sonobe et al., The International Journal of Artificial



Organs, Vol. 20,(6): 1997, 319 - 326). Dieses Verfahren wird „Intracoronary Local Adhesive Delivery Technique“ genannt, dabei handelt es sich um die lokale Applikation adhäsiver Agenzien an der Stelle der atherosklerotischen Läsion. Bevorzugt wird Cyanacrylat-Monomer an die Stelle der Läsion gebracht, das dort polymerisiert und im günstigsten Fall einen steifen Tunnel entlang der Arterienwand bildet. Diese Methode hat allerdings wesentliche Nachteile. Sie erfordert einerseits sehr viel Geschick des behandelnden Arztes, da Cyanacrylate in Gegenwart von Feuchtigkeit sehr schnell polymerisieren können. Daher muß sehr auf eine schnelle, sichere und trockene Arbeitsweise geachtet werden. Andererseits besteht die Gefahr, daß sich bereits polymerisiertes Cyanacrylat wieder von der Arterienwand löst oder kurz nach der Applikation ein Teil des Cyanacrylats abgeschwemmt wird, das sich später im feinen Geäst der Herzkranzgefäße festsetzt und somit einen Herzinfarkt auslösen kann. Weiter ist aus der Literatur seit langem bekannt, daß das monomere Cyanacrylat das Gewebe reizt (Tseng et al., Medical Application of Cyanoacrylates as Surgical Adhesives, Japanese Journal of Artificial Organs; 18(1): 409-413; 1989).

Es besteht daher die Aufgabe, medizinische Geräte und Implantate zur Verfügung zu stellen, die bei der Behandlung proliferativer Erkrankungen, wie z.B. der Atherosklerose oder Tumoren, eingesetzt werden können und mit Hilfe derer die Nachteile des Standes der Technik überwunden werden.

Diese Aufgabe wird durch die medizinischen Implantate gelöst, die in den Patentansprüchen beschrieben sind.

Es wurde gefunden, daß medizinische Implantate, die mit polymeren Gemischen beschichtet sind, welche Polymere aus Cyanacrylat (Polycyanacrylsäureester) oder Methylenmalonsäureester enthalten, überraschenderweise die Proliferation von glatten Muskelzellen oder Tumorzellen verhindern und somit zur Restenoseprophylaxe hervorragend geeignet sind. Besonders überraschend war hierbei der Befund, daß - wie in den Beispielen eindrucksvoll gezeigt - sehr kleine Mengen von polymerem Cyanacrylat ausreichen, um einen deutlichen antiproliferativen Effekt in den beiden untersuchten Zellkultur-Modellen (Tumorzellen und glatte Muskelzellen) zu bewirken.



Die oben genannten Nachteile bei der lokalen Applikation von Cyanacrylat-Monomer und anschließender Polymerisation im Blutgefäß treten bei den erfindungsgemäßen Implantaten nicht auf, da das Cyanacrylat nicht in monomerer, sondern in polymerer Form eingesetzt wird. Hierdurch ist sichergestellt, daß es bei der Verwendung der

5 erfindungsgemäßen Implantate nicht zur unerwünschten Polymerbildung abseits der vorgesehenen Applikationsstelle kommen kann. Desweiteren treten die literaturbekannten Gewebereizungen durch das Monomer bei Verwendung der

---

erfindungsgemäßen Implantate nicht auf. Darüberhinaus sind mögliche

10 Anwendungsprobleme aufgrund der spontanen Neigung von Cyanacrylatmonomer zur Polymerisation in Anwesenheit von Feuchtigkeit - wie zum Beispiel das Verkleben der Applikationsbestecke - bei den erfindungsgemäßen Implantaten nicht möglich. Weiter ist die Haftung des Polymeren an der Oberfläche der Implantate wesentlich besser als an der Körperoberfläche der Implantationsstelle (z.B. eine luminale

15 Arterienoberfläche). Dadurch wird das Embolierisiko durch sich ablösende Polymerteile vermieden.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Implantate erfolgt beispielsweise dadurch, daß ein Träger oder ein Implantat, wie z.B. ein Stent, oder der zu beschichtende Teil eines

20 medizinischen Implantates in eine das Polymer enthaltende Lösung getaucht wird. Das Polymer bleibt nach dem Herausziehen auf dem Träger oder dem Implantat haften und trocknet an der Luft. Diese Art der Herstellung hat den Vorteil, daß die Beschichtung des Implantats unmittelbar vor der Implantation nach den Bedürfnissen des Patienten vom Arzt selbst ausgeführt werden kann. Zur besonders bequemen Handhabbarkeit

25 kann die sterile Polymerlösung in einem speziellen Inkubationsgefäß als „Pre-Application-Kit“ zur Verfügung gestellt werden.

Eine weitere Variante zur Herstellung der erfindungsgemäßen Implantate ist die CVD-Technik (Chemical Vapour Deposition). Dabei wird das Cyanacrylat oder der

30 Methylenmalonsäureester auf den Träger aufgedampft.

Als Träger kommen die handelsüblichen Stents infrage, wie z.B. ein Wiktor-Stent, ein Palmaz-Schatz-Stent oder ein Strecker-Stent. Die Stents können aus Metall (z.B. Nirosta-Stahl) oder einem Polymer bestehen (z.B. aus Polyethylenterephthalat, Silikon, Polyurethanharnstoff). Es ist auch möglich, Katheter und andere medizinische Geräte mit Polymeren aus Cyanacrylat oder Methylenmalonsäureester zu beschichten.

Die auf den Träger aufgebraute Polymerschicht sollte zwischen 5 µm und 200 µm liegen. Bevorzugt sind Schichtdicken zwischen 20 µm und 150 µm.

- 10 Cyanacrylat oder Methylenmalonsäureester können ausschließlich zur Polymerisation und anschließender Beschichtung verwendet werden. Besonders bevorzugt wird n-Butyl-2-cyanoacrylat oder Cyanacrylatbutylester zur Polymerisation verwendet.

- Es ist auch möglich, eines der Polymere aus Cyanacrylat oder
- 15 Methylenmalonsäureester zusammen mit anderen Polymeren auf den Träger aufzubringen, wobei die anderen Polymere aus einer der nachfolgenden Substanzgruppen stammen:

- Proteine (wie z.B. Albumin, Gelatine, Fibrinogen, Fibrin, Hirudin, Heparin, Collagen, oder Immunoglobuline) sowie deren Derivate (wie z.B. quervernetzte
- 20 Polypeptide, Konjugate von Proteinen mit Polyethylenglykolen und anderen Polymeren), Pseudopolyaminosäuren, Stärke oder Stärkederivate, Chitin, Chitosan, Pektin, Polymilchsäure, Polyglykolsäure, Polyhydroxybuttersäure, Polyester, Polycarbonate, Polyamide, Polyphosphazene, Polyvinylalkohol, Polyaminosäuren, Poly-ε-caprolacton, Polyorthoester, Polyurethane, Polyharnstoff,
- 25 Polyethylenterephthalat.

Weiter kann auch ein Polymergemisch aus Cyanacrylat und Methylenmalonsäureester zur Beschichtung verwendet werden.

- 30 Bei all diesen Polymermischungen sollte der Anteil an Cyanacrylat bzw. Methylenmalonsäureester in der auf das Implantat aufgebrauchten Polymerschicht zwischen 100% und 10% liegen. Bevorzugt ist ein Gehalt an Cyanacrylat bzw.



**Beispiel 1:**

Herstellung von Polybutylcyanoacrylat durch Polymerisation an Grenzflächen.

- Auf den Boden einer Kristallisierschale aus Glas ( $d = 47 \text{ cm}$ ) werden 5g
- 5 Polybutylcyanoacrylat (Sichel, Lot.No. 82902065) durch mehrmaliges Schwenken gleichmäßig verteilt. Das Polymerisat wird 2 Tage offen stehengelassen und dann in THF durch leichtes Erwärmen gelöst.

---

**Beispiel 2:**

- 10 Herstellung von Polybutylcyanoacrylat durch Polymerisation in Ethanol / Wasser.

Zu 100 ml Ethanol/Wasser (50 %ig) werden 4 ml Polybutylcyanoacrylat (Sichel, Lot.No. 82902065) mit einer Spritze unter Rühren zugegeben.

- Nach zwei Stunden werden 100 ml Wasser zugesetzt und das Polymer über eine
- 15 Glasfritte filtriert und an der Luft getrocknet. Das Pulver wird mit etwa 50 ml Methylenchlorid versetzt und gelöst. Das Methylenchlorid und der restlicher Alkohol bzw. Wasser wird durch Eindampfen bei  $50^\circ\text{C}$  entfernt. (Ausbeute 3.6 g)

**Beispiel 3:**

- 20 Zur Beschichtung einer Probe aus „medical grade“ Nirosta-Stahl mit dem nach Beispiel 1 hergestellten Polymer wird wie folgt vorgegangen:

- 1.) 50 mg Poly-2-cyanoacrylsäurebutylester hergestellt nach Beispiel 1 werden in einem ml des Lösemittels Tetrahydrofuran (THF) durch 2 Stunden Rühren bei  $40^\circ$
- 25 Celsius gelöst.
- 2.) Die mit THF gereinigte Probe des „medical grade“ Nirosta-Stahls“ wird mit einer Geschwindigkeit von einem cm pro Sekunde durch die Öffnung des Beschichtungsapparates gezogen, der die o.g. Polymerlösung enthält. Hierbei scheidet sich ein dünner Film Polymerlösung auf der Oberfläche der Probe ab.
- 30 3.) Nach dem Evaporieren des Lösemittels aus der abgeschiedenen Polymerlösung (Inkubation bei Raumtemperatur für 12 h) bleibt auf der Probe ein dünner Film aus Poly-2-cyanoacrylsäurebutylester zurück.



- 4.) Eine lichtmikroskopische Untersuchung ergibt eine Schichtdicke des abgeschiedenen Poly-2-cyanoacrylsäurebutylesterfilmes von ca. 30  $\mu\text{m}$ .

#### **Beispiel 4:**

- 5 Die therapeutische Wirksamkeit einer nach Beispiel 3 mit Poly-2-cyanoacrylsäurebutylester beschichteten „medical grade“ Nirosta-Stahl- Probe wird wie folgt gezeigt:

- 
- 1.) LS174T-Zellen (Tumorzellen) werden in einer Standard Kulturschale in Kultur  
10 gebracht (DMEM-Medium mit 10% fötalem Kälberserum; 37° Celsius; 5% Kohlendioxid). Dieser Ansatz dient als Kontrolle **ohne** mit Poly-2-cyanoacrylsäurebutylester beschichtete „medical grade“ Nirosta-Stahl-Probe.
- 2.) Eine nach Beispiel 1 mit Poly-2-cyanoacrylsäurebutylester beschichtete „medical  
15 grade“ Nirosta-Stahl-Probe von 3 cm Länge wird mit einem sich extern an der Kulturschale befindlichem Magneten am Boden derselben fixiert. Danach wurden die kultivierten LS174T-Zellen in diese Kulturschale überführt.
- 3.) Analog zu 2.) wurde eine nicht mit Poly-2-cyanoacrylsäurebutylester beschichtete  
20 „medical grade“ Nirosta-Stahl-Probe in ein Kulturgefäß eingebracht und dort magnetisch fixiert. Danach wurden die kultivierten LS174T-Zellen in diese Kulturschale überführt. Dieser Ansatz diente als Kontrolle **mit** „medical grade“ Nirosta-Stahl-Probe, jedoch **ohne** Beschichtung derselben mit Poly-2-cyanoacrylsäurebutylester.

Der Zustand der Zellen in den Ansätzen 1.) bis 3.) wurde nach 24 h, 48 h und 72 h  
25 kontrolliert. Als Kriterium zur Bewertung des Zustandes der Zellkulturen diente die Ausbildung eines homogenen Zellrasens auf dem Boden der Kulturflaschen.

Es ergaben sich folgende Befunde:

In dem unter 1.) beschriebenen Ansatz vermehrten sich die Zellen normal und bildeten  
30 einen „nahezu homogenen“ Zellrasen.



In dem unter 2.) beschriebenen Ansatz war der Zustand der Zellkultur nach 24 h deutlich schlechter. Es hatte sich kein „nahezu homogener“ Zellrasen gebildet. Auch nach 48 und 72 h waren noch keine Zellen angewachsen.

In dem unter 3.) beschriebenen Ansatz war der Zustand der Zellkultur wie in der unter  
5 1.) beschriebenen Kontrolle.

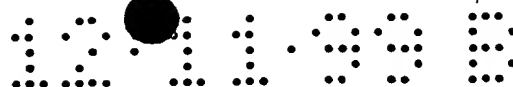
Diese Untersuchung zeigt deutlich, daß das Beschichten der „medical grade“ Nirosta-Stahl-Probe mit Poly-2-cyanoacrylsäurebutylester das Wachstum der Zellen verhindert.

---

#### 10 Beispiel 5:

Die therapeutische Wirksamkeit einer dünnen, nach Beispiel 2 hergestellten, auf die innere Oberfläche einer Glasschale aufgetragenen Schicht Poly-2-cyanoacrylsäurebutylester wird wie folgt gezeigt:

- 15 1.) A10-Zellen (glatte Muskelzellen) werden in einer sterilen Glasschale (Durchmesser 4 cm; Höhe 1.5 cm) in Kultur gebracht (30.000 Zellen pro Ansatz; DMEM-Medium mit 10% fötalem Kälberserum; 37° Celsius; 5% Kohlendioxid). Dieser Ansatz dient als Kontrolle **ohne** Poly-2-cyanoacrylsäurebutylester.
- 20 2.) Aus einer Lösung von 0.4 % (w/w) Poly-2-cyanoacrylsäurebutylester in THF werden 0.5 ml in eine Glasschale pipettiert. Das THF wird bei Raumtemperatur evaporisiert, um einen dünnen Film aus 1,8 mg Poly-2-cyanoacrylsäurebutylester in der Glasschale abzuscheiden. Danach wurden die kultivierten A10-Zellen in diese Kulturschale überführt.
- 25 3.) Aus einer Lösung von 0,04 % (w/w) Poly-2-cyanoacrylsäurebutylester in THF werden 0,5 ml in eine Glasschale pipettiert. Das THF wird bei Raumtemperatur evaporisiert, um einen dünnen Film aus 0,18 mg Poly-2-cyanoacrylsäurebutylester in der Glasschale abzuscheiden. Danach wurden die kultivierten A10-Zellen in diese Kulturschale überführt.
- 30 4.) Aus einer Lösung von 0,004 % (w/w) Poly-2-cyanoacrylsäurebutylester in THF werden 0,5 ml in eine Glasschale pipettiert. Das THF wird bei Raumtemperatur evaporisiert, um einen dünnen Film aus 0,018 mg Poly-2-cyanoacrylsäurebutylester



in der Glasschale abzuscheiden. Danach wurden die kultivierten A10-Zellen in diese Kulturschale überführt.

Der Zustand der Zellen in den Ansätzen 1.) bis 4.) wurde nach 24 h, 48 h und 72 h kontrolliert. Als Kriterium zur Bewertung des Zustandes der Zellkulturen diente die Anzahl der lebenden und toten Zellen, deren Anzahl lichtmikroskopisch bestimmt wurde.

---

Es ergaben sich folgende Befunde:

- 10 In dem unter 1.) beschriebenen Ansatz sind die Zellen in der Glasschale gut angewachsen. Es hat sich ein „nahezu homogener“ Zellrasen gebildet.
- In dem unter 2.) und 3.) beschriebenen Ansätzen sind keine Zellen angewachsen.
- In dem unter 4.) beschriebenen Ansatz hat sich ein „weniger dichter“ Zellrasen (im Vergleich zur Kontrolle 1.) gebildet.

15

Diese Untersuchung zeigt deutlich, daß mit einer dünnen Schicht Poly-2-cyanoacrylsäurebutytester das Wachstum der A10-Zellen wirkungsvoll und dosisabhängig verhindert werden kann.

20 **Beispiel 6:**

Beschichtung eines medizinischen Implantates mit einem Polymeren unter Verwendung eines das Polymer enthaltenen „Kits“.

- Der Kit besteht aus einem Glasvial (25 ml Inhalt; mit wieder verschließbarer Kappe) enthaltend eine 0.6 % (w/w) Poly-2-cyanoacrylsäurebutytester (hergestellt nach Beispiel 1) in THF. Das medizinische Implantat (ein Stent mit metallischem Grundkörper) wird aus seiner Verpackung entfernt und unter sterilen Bedingungen in das „Kit-Vial“ mit der Polymerlösung eingebracht. Das Vial wird verschlossen und mehrfach leicht geschüttelt, um den Stent gleichmäßig mit Polymerlösung zu benetzen. Danach wird der Stent unter sterilen Bedingungen aus dem Vial entnommen und unter sterilen Bedingungen getrocknet. Der Stent ist jetzt mit Polymer beschichtet und einsatzbereit.
- 25
- 30

**Beispiel 7:**

Zur Beschichtung einer Probe aus „medical grade“ Nirosta-Stahl mit dem nach Beispiel 1 hergestellten Polymer wird wie folgt vorgegangen:

- Die Polymerlösung befindet sich in einem engen zylinderförmigen Gefäß. Die mit dem
- 5 Lösemittel THF gereinigten medical grade“ Nirosta-Stahl-Proben werden in die moderat viskoser Polymerlösung eingetaucht und nach kurzer Inkubationszeit (ca. 10-15 sek) senkrecht mit ca. 1 cm/Sekunde herausgezogen. Überschüssige Polymerlösung tropft nach unten ab, während ein Flüssigkeitsfilm viskositätsbedingt auf der

- Oberfläche der medical grade“ Nirosta-Stahl-Probe verbleibt. Nach einer
- 10 Zwischentrocknung unter sterilen Bedingungen an normaler Raumluft (20-22°C) wird ein zweiter Tauchvorgang in gleicher Weise durchgeführt. Nach erneuter Zwischentrocknung folgt ein dritter und letzter Tauchvorgang, worauf die medical grade“ Nirosta-Stahl-Proben vollständig getrocknet werden. (Inkubation bei Raumtemperatur für 12 h).
- 15 Eine sich anschließende lichtmikroskopische Untersuchung ergibt eine Schichtdicke des abgeschiedenen Poly-2-cyanoacrylsäurebutytesterfilmes von ca. 50 µm.

20 **Beispiel 8:**

Herstellung von Polyethylcyanoacrylat durch Polymerisation an Grenzflächen.

- Auf den Boden einer großen Kristallisierschale (d = 47 cm) werden 5g Ethylcyanoacrylat ( Fa. Sichel) durch schwenken gleichmäßig verteilt. Das
- 25 Polymerisat wird 2 Tage offen stehengelassen und dann in THF durch leichtes Erwärmen gelöst.

**Beispiel 9:**

- Beschichtung eines medizinischen Implantates mit einem Blend aus Polymer und
- 30 Tensid

Es wird unter sterilen Bedingungen eine Lösung aus Polybutylcyanoacrylat (1, 5 %-ig) und nichtionischem Tensid (Synperonic NP20, ICI, 0,5 %-ig) in Methylenchlorid



hergestellt. Diese Mischung wird zur Beschichtung eines medizinischen Implantates wie in Beispiel 3 beschrieben verwendet.

**Beispiel 10:**

- 5 Beschichtung eines medizinischen Implantates mit einem Blend aus Polymer und Tensid

Es wird unter sterilen Bedingungen eine Lösung aus Polybutylcyanacrylat (1, 5%-ig) und nichtionischem Tensid Triton X-100 (0,2%) in Methylenchlorid hergestellt. Diese

---

- 10 Mischung wird zur Beschichtung eines medizinischen Implantates wie in Beispiel 3 beschrieben verwendet.

**Beispiel 11:**

Beschichtung eines medizinischen Implantates mit einem Polymerblend aus 2 Polymeren

- 15 Es wird unter sterilen Bedingungen eine Lösung aus Polybutylcyanacrylat (1, 5%-ig) und nichtionischem Tensid Pluronic F127 in Methylenchlorid hergestellt. Diese Mischung wird zur Beschichtung eines medizinischen Implantates wie in Beispiel 3 beschrieben verwendet.

20 **Beispiel 12:**

Beschichtung eines medizinischen Implantates mit einem Polymerblends aus 2 Polymeren

- Es wird unter sterilen Bedingungen eine Lösung aus Polybutylcyanacrylat (1, 5%-ig) und nichtionischem Tensid Pluronic F68 in Methylenchlorid hergestellt. Diese
- 25 Mischung wird zur Beschichtung eines medizinischen Implantates wie in Beispiel 3 beschrieben verwendet.

**Beispiel 13:**

- 30 Beschichtung eines medizinischen Implantates mit einem Polymerblend aus 2 Polymeren



Es wird unter sterilen Bedingungen eine Lösung aus Polybutylcyanacrylat (0,3%) und Polylactide-co-glycolide : Resomer RG503 (2,7%) (Boehringer Ingelheim) in Methylenchlorid hergestellt. Diese Mischung wird zur Beschichtung eines medizinischen Implantates wie in Beispiel 3 beschrieben verwendet.

5

**Beispiel 14:**

Beschichtung eines medizinischen Implantates mit einem Polymerblend aus 2 Polymeren

- 
- 10 Es wird unter sterilen Bedingungen eine Lösung aus Polybutylcyanacrylat (0,6%) und Poly-L-Lactide Resomer L 104 (2,4%) (Boehringer Ingelheim) in Methylenchlorid hergestellt. Diese Mischung wird zur Beschichtung eines medizinischen Implantates wie in Beispiel 3 beschrieben verwendet.

**Beispiel 15:**

- 15 Beschichtung eines medizinischen Implantates mit einem Polymerblend aus 2 Polymeren

Es wird unter sterilen Bedingungen eine Lösung aus Polybutylcyanacrylat (0,6%) und Poly-D,L-Lactide Resomer R 503 (3,4%) (Boehringer Ingelheim) in THF hergestellt. Diese Mischung wird zur Beschichtung eines medizinischen Implantates wie in Beispiel 3 beschrieben verwendet.

20

**Beispiel 16:**

Beschichtung eines medizinischen Implantates mit einem Polymerblend aus 2 Polymeren

- 25 Es wird unter sterilen Bedingungen eine Lösung aus Polybutylcyanacrylat (6,0%) Polyethylenglycol 5000 (0,18%; Fluka) in Methylenchlorid hergestellt. Diese Mischung wird zur Beschichtung eines medizinischen Implantates wie in Beispiel 3 beschrieben verwendet.

**Beispiel 17:**

Beschichtung eines medizinischen Implantates mit einem Polymerblend aus 2 Polymeren



Es wird unter sterilen Bedingungen 10 ml einer Lösung aus Polybutylcyanacrylat (8%) und einem AB-Blockcopolymer (2%), bestehend aus 98 % Poly-e-caprolactone und 2% Poly ethylene glycol 5000 (Birmingham Polymers), in Methylenchlorid hergestellt.

- 5 Diese Mischung wird zur Beschichtung eines medizinischen Implantates wie in Beispiel 3 beschrieben verwendet.

#### **Beispiel 18:**

Beschichtung eines medizinischen Implantates mit einem Polymerblend aus 2 Polymeren

10

Es wird unter sterilen Bedingungen 10 ml einer Lösung aus Polybutylcyanacrylat (8%) und einem AB-Blockcopolymer (2%), bestehend aus 80 % Poly-e-caprolactone und 20% Poly ethylene glycol 5000 (Birmingham Polymers), in Methylenchlorid hergestellt.

- 15 Diese Mischung wird zur Beschichtung eines medizinischen Implantates wie in Beispiel 3 beschrieben verwendet.

#### **Beispiel 19:**

Beschichtung eines medizinischen Implantates mit einem Polymerblend aus 2 Polymeren

20

Es wird unter sterilen Bedingungen 10 ml einer Lösung aus Polybutylcyanacrylat (8%) und einem AB-Blockcopolymer (2%), bestehend aus 70/30 D,L-Polylactide-co-glycolide und PEG5000 (Inherent Visc. = 0.68 dl/g, Birmingham Polymers), in Methylenchlorid hergestellt.

- 25 Diese Mischung wird zur Beschichtung eines medizinischen Implantates wie in Beispiel 3 beschrieben verwendet.

#### **Beispiel 20:**

Beschichtung eines medizinischen Implantates mit einem Polymerblend aus 2 Polymeren

30

Es wird unter sterilen Bedingungen 10 ml einer Lösung aus Polybutylcyanacrylat (8%) und einem AB-Blockcopolymer (2%), bestehend aus 70/30 D,L-Polylactide-co-



glycolide und PEG5000 (Inherent Visc. = 0.94 dl/g, Birmingham Polymers), in THF hergestellt.

Diese Mischung wird zur Beschichtung eines medizinischen Implantates wie in Beispiel 3 beschrieben verwendet.

5

**Beispiel 21:**

Beschichtung eines medizinischen Implantates mit einem Polymerblend aus 2 Polymeren

---

- 10 Es wird unter sterilen Bedingungen 5 ml einer Lösung aus Polybutylcyanacrylat (15%) in Methylenchlorid hergestellt. Zu dieser Lösung werden 5 ml einer weitere Polymerlösung enthaltend PEG-Cyanacrylat hergestellt nach: Perrachia et al. Macromolecules 30: 846-851 (1997) in THF zugegeben. Diese Mischung wird zur Beschichtung eines medizinischen Implantates wie in Beispiel 3 beschrieben  
15 verwendet.

**Beispiel 22:**

Beschichtung eines medizinischen Implantates mit einem Polymerblend aus 2 Polymeren

- 20 Es wird unter sterilen Bedingungen eine Lösung aus Polybutylcyanacrylat (10%) und Polyvinylalkohol (0,85%) in Methylenchlorid hergestellt. Diese Mischung wird zur Beschichtung eines medizinischen Implantates wie in Beispiel 3 beschrieben verwendet.

**Beispiel 23:**

Beschichtung eines medizinischen Implantates mit einem Gemisch aus Polybutylcyanacrylat und einem Phospholipid.

- Es wird unter sterilen Bedingungen eine Lösung aus Polybutylcyanacrylat (9,0%) und dem Phospholipid DSPE-PEG5000 (Shearwater Polymers) in Methylenchlorid  
30 hergestellt. Diese Mischung wird zur Beschichtung eines medizinischen Implantates wie in Beispiel 3 beschrieben verwendet.

**Beispiel 24:**

Beschichtung eines medizinischen Implantates mit einem Gemisch aus Polybutylcyanacrylat und Palmitinsäure.

Es wird unter sterilen Bedingungen eine Lösung aus 5 g Polybutylcyanacrylat und  
5 0,5 g Palmitinsäure in 100 ml Methylenchlorid hergestellt. Diese Lösung wird zur Beschichtung eines medizinischen Implantates wie in Beispiel 3 beschrieben verwendet.

---

**Beispiel 25:**

10 Beschichtung eines medizinischen Implantates mit einer Polymermischung unter Verwendung eines „Kits“.

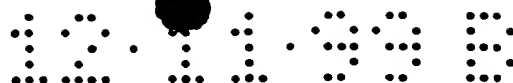
Der Kit besteht aus einem Glasvial (25 ml Inhalt; mit wieder verschließbarer Kappe) enthaltend eine Polymergemischlösung hergestellt nach Beispiel 14 in THF. Das medizinische Implantat (ein Stent mit metallischem Grundkörper) wird aus seiner  
15 Verpackung entfernt und unter sterilen Bedingungen in das „Kit-Vial“ mit der Polymergemischlösung eingebracht. Das Vial wird verschlossen und mehrfach leicht geschüttelt, um den Stent gleichmäßig mit Polymergemischlösung zu benetzen. Danach wird der Stent unter sterilen Bedingungen aus dem Vial entnommen und unter sterilen Bedingungen getrocknet. Der Stent ist jetzt mit Polymergemisch beschichtet und  
20 einsatzbereit.

**Beispiel 26:**

Beschichtung eines medizinischen Implantates mit einem Polymer und einem basischen Hilfsstoff zur Steuerung der Polymerdegradation.

25

Es wird unter sterilen Bedingungen eine Lösung aus Polybutylcyanacrylat (1, 3%) in Methylenchlorid hergestellt. In dieser Lösung werden 0.15% hydrobisierte  $\text{CaCO}_3$  Mikropartikel (Winnofil, Zeneca) mit einem Ultraturrax fein dispergiert. Diese Dispersion wird zur Beschichtung eines medizinischen Implantates wie in Beispiel 3  
30 beschrieben verwendet.

**Beispiel 27:**

Beschichtung eines medizinischen Implantats mit einem Polymer

Es wird ein Methylenmalonsäuredimethylester nach De Kayser et. al. (J.Org.Chem.  
5 53, 4859-4862, 1988) hergestellt. 3 g Monomer werden wie in Beispiel 1  
polymerisiert. Es wird eine 2%-ige Lösung in THF hergestellt und zur Beschichtung,  
wie in Beispiel 3 beschrieben verwendet.

---

**Beispiel 28:**

10 Beschichtung eines medizinischen Implantats mit einem Polymer.

Es werden 1 ml des Methylenmalonsäuredimethylesters aus Beispiel 26 wie bei  
Lescure et al. (Pharm. Research 11(9), 1270-1277 (1994) durch tropfenweise Zugabe  
in 100 ml 1%iger Dextranlösung (MW = 70.000 Sigma) bei pH = 5.5 unter rühren  
15 polymerisiert. Die erhaltenen Nanopartikel werden 5 mal durch Zentrifugation gegen  
Wasser gewaschen, lyophilisiert und aus dem Lyophilisat eine 1%ige Polymerlösung  
in Methylenchlorid hergestellt und zur Beschichtung, wie in Beispiel 3 verwendet.

**Beispiel 29:**

20 Beschichtung eines medizinischen Implantats mit einem Polymer .

Es werden 1 ml des Butyrylcyanoacrylat durch tropfenweise Zugabe in 100 ml 1%iger  
Dextranlösung (MW = 70.000 Sigma) bei pH = 2.5 unter rühren polymerisiert . Die  
erhaltenen Nanopartikel werden 5 mal durch Zentrifugation gegen Wasser gewaschen,  
25 lyophilisiert und aus dem Lyophilisat eine 1%ige Polymerlösung in Methylenchlorid  
hergestellt und zur Beschichtung, wie in Beispiel 3 verwendet.



## Patentansprüche

1. Medizinische Implantate, die aus einem Träger bestehen, der mit einem Polymeren oder einem Polymergemisch beschichtet ist, dadurch gekennzeichnet, daß das  
5 Polymergemisch einen Polycyanacrylsäureester oder einen Polymethylenmalonsäureester enthält.
2. Medizinische Implantate gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Träger aus Metall oder einem Polymeren besteht.

---

3. Medizinische Implantate gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß  
10 der Träger ein Stent ist.
4. Medizinische Implantate gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Beschichtung Polymere aus Cyanacrylatbutylester enthält.
5. Medizinische Implantate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Beschichtung aus Polycyanacrylsäureester und mindestens  
15 einem weiteren Polymeren besteht.
6. Medizinische Implantate gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß in der Polymerbeschichtung Substanzen enthalten sind, die den Abbau des Polymeren beeinflussen.
7. Medizinische Implantate gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die  
20 Beschichtung Kalziumcarbonat enthält.
8. Medizinische Implantate gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eines dieser weiteren Polymere aus einer der nachfolgend aufgeführten Substanzgruppen stammt: Proteine (wie z.B. Albumin, Gelatine, Fibrinogen, Fibrin, Hirudin, Heparin, Collagen, oder Immunoglobuline) sowie deren Derivate  
25 (wie z.B. quervernetzte Polypeptide, Konjugate von Proteinen mit Polyethylenglykolen und anderen Polymeren), Pseudopolyaminosäuren, Stärke, oder Stärkederivate, Chitin, Chitosan, Pektin, Polymilchsäure, Polyglykolsäure, Polyhydroxybuttersäure, Polyester, Polycarbonate, Polyamide, Polyphosphazene, Polyvinylalkohol, Polyaminosäuren, Poly-ε-caprolacton, Polyorthoester,  
30 Polyurethane, Polyharnstoff, Polyethylenterephthalat, Polymethylenmalonsäureester.



9. Medizinische Implantate gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die aufgebrachte polymere Schicht mindestens einen Weichmacher enthält.
  10. Medizinische Implantate gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Weichmacher ein nichtionisches Tensid wie z.B. Synperonic NP20, Triton X-100,  
5 Pluronic F127 oder Pluronic F68 ist.
  11. „Pre-Application-Kit“ (sterile Lösung des Polymergemisches in einem speziellen Inkubationsgefäß) zur Herstellung von medizinischen Implantaten gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10.
- 
12. Verwendung von Polymeren aus Cyanacrylaten und/oder  
10 Methylenmalonsäureestern zur Beschichtung medizinischer Geräte und Implantate, welche die Proliferation von Zellen verhindern sollen.
  13. Verfahren zur Herstellung medizinischer Implantate gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Träger oder das zu beschichtende medizinische Implantat oder der zu beschichtende Teil des medizinischen Implantates in eine Lösung  
15 eingetaucht wird, die Polymere aus Cyanacrylat und/oder Methylenmalonsäureester und gegebenenfalls weitere Polymere enthält, und dann aus dieser Lösung herausgezogen wird.
  14. Verfahren zur Herstellung eines mit Polymer beschichteten medizinischen Implantates unter Verwendung eines „Pre-Application-Kit“ gemäß Anspruch 11.

12.11.99 9

### **Zusammenfassung**

- 5 Die Erfindung betrifft medizinische Implantate, die aus einem Träger bestehen, der mit einem Polymeren oder einem Polymergemisch beschichtet ist, und die dadurch gekennzeichnet sind, daß das Polymergemisch einen Polycyanacrylsäureester oder einen Polymethylenmalonsäureester enthält. Die Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung von Polymeren aus Cyanacrylaten und/oder Methylenmalonsäureestern
- 
- 10 zur Beschichtung medizinischer Geräte und Implantate, welche die Proliferation von Zellen verhindern sollen.